

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 2,5 mg, comprimidos revestidos
ZYPREXA 5 mg, comprimidos revestidos
ZYPREXA 7,5 mg, comprimidos revestidos
ZYPREXA 10 mg, comprimidos revestidos
ZYPREXA 15 mg, comprimidos revestidos
ZYPREXA 20 mg, comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZYPREXA 2,5 mg, comprimidos revestidos

Cada comprimido revestido contém 2,5 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido contém 102 mg de lactose monohidratada.

ZYPREXA 5 mg, comprimidos revestidos

Cada comprimido revestido contém 5 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido contém 156 mg de lactose monohidratada.

ZYPREXA 7,5 mg, comprimidos revestidos

Cada comprimido revestido contém 7,5 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido contém 234 mg de lactose monohidratada.

ZYPREXA 10 mg, comprimidos revestidos

Cada comprimido revestido contém 10 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido contém 312 mg de lactose monohidratada.

ZYPREXA 15 mg, comprimidos revestidos

Cada comprimido revestido contém 15 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido contém 178 mg de lactose monohidratada.

ZYPREXA 20 mg, comprimidos revestidos

Cada comprimido revestido contém 20 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido contém 238 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

ZYPREXA 2,5 mg, comprimidos revestidos

Comprimidos redondos, brancos, revestidos, impressos com “LILLY” e com um código numérico de identificação “4112”.

ZYPREXA 5 mg, comprimidos revestidos

Comprimidos redondos, brancos, revestidos, impressos com “LILLY” e com um código numérico de identificação “4115”.

ZYPREXA 7,5 mg, comprimidos revestidos

Comprimidos redondos, brancos, revestidos, impressos com “LILLY” e com um código numérico de identificação “4116”.

ZYPREXA 10 mg, comprimidos revestidos

Comprimidos redondos, brancos, revestidos, impressos com “LILLY” e com um código numérico de identificação “4117”.

ZYPREXA 15 mg, comprimidos revestidos

Comprimidos elípticos, azuis, revestidos, impressos com “LILLY” e um código numérico de identificação “4415”.

ZYPREXA 20 mg, comprimidos revestidos

Comprimidos elípticos, de cor rosa, revestidos, impressos com “LILLY” e um código numérico de identificação “4420”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

A olanzapina é indicada para o tratamento da esquizofrenia.

A olanzapina é eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento.

A olanzapina é indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave.

Nos doentes cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos

Esquizofrenia: A dose inicial recomendada para a olanzapina é de 10 mg/dia.

Episódios maníacos: A dose inicial é de 15 mg numa dose única diária em monoterapia ou 10 mg por dia em terapêutica combinada (ver secção 5.1).

Prevenção das recorrências na perturbação bipolar: A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia. Em doentes medicados com olanzapina para o tratamento de um episódio maníaco, o tratamento deve ser continuado na mesma dose para prevenção das recorrências. Se surgir um novo episódio maníaco,

misto ou depressivo, o tratamento com olanzapina deverá ser continuado (com o ajuste de dose necessário), com terapêutica suplementar para os sintomas do humor, conforme indicado clinicamente.

Durante o tratamento para a esquizofrenia, episódio maníaco ou prevenção das recorrências na perturbação bipolar, a dose diária pode posteriormente ser ajustada com base na situação clínica individual no intervalo de 5-20 mg por dia. Um aumento para uma dose superior à dose inicial recomendada, só é aconselhada após uma reavaliação clínica apropriada e deve ocorrer geralmente em intervalos não inferiores a 24 horas. A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, dado que a absorção não é afetada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

Populações especiais

Idosos

Uma dose inicial mais baixa (5 mg/dia) não é indicada por rotina, mas deve ser considerada nos doentes com 65 anos e mais, sempre que os fatores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

Compromisso renal e/ou hepático

Uma dose inicial mais baixa (5 mg) deve ser considerada para estes doentes. Nos casos de insuficiência hepática moderada (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser 5 mg 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. Fumar pode induzir o metabolismo da olanzapina. É recomendada a monitorização clínica e, se necessário, pode ser considerado um 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, condição de não-fumador) deverá considerar-se a diminuição da dose inicial. O aumento da dose, quando indicado, deve ser moderado nestes doentes.

(Ver secções 4.5 e 5.2).

População pediátrica

Não se recomenda a administração de olanzapina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados sobre a segurança e eficácia. Foi notificada uma maior amplitude do aumento de peso e das alterações dos lípidos e da prolactina em estudos de curto prazo com adolescentes relativamente a estudos com doentes adultos (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

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

Durante o tratamento antipsicótico, a melhoria da situação clínica do doente pode levar de alguns dias a algumas semanas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante este período.

Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

Não é recomendado o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e do 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 demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina 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 do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos 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 comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. 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 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 foi de 2,5 mg/dia e titulada 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 também foram referidos. 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 creatinina 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, hiperglicémia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetose 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 orientadoras para os antipsicóticos utilizados, 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 ZYPREXA, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem 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 ZYPREXA, 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 paralíticos 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-existentes 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 sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

Intervalo QT

Em ensaios clínicos, foram pouco frequentes (0,1% a 1%) 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. 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, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocaliémia ou hipomagnesiémia.

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 confirmada 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 venoso (TEV) (p.ex. imobilização dos doentes).

Atividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, 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, pouco frequentemente, 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.

Discinésia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinésia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinésia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinésia tardia, deve considerar-se a redução ou a descontinuação da dose. 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 monitorizada 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 dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina (ver secções 4.8 e 5.1).

Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram efetuados estudos de interação em adultos.

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% respectivamente. 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.

Diminuição da biodisponibilidade

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60% e deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois da 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 de a 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 sobre o SNC

Aconselha-se precaução em doentes que consomem álcool ou que tomam medicamentos que possam causar depressão do SNC.

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.

Os 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 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 a

criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

Fertilidade

Os efeitos na fertilidade são desconhecidos (ver secção 5.3 para informação 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.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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, 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não puderam ser estimados 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				
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	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso				
Sonolência	Vertigens Acatisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinésia ⁶	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões ¹¹ . Distonia (incluindo movimento ocular) ¹¹ Discinésia 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		Troboembolismo (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	
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, colestáticas ou mistas) ¹¹	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Exantema	Reação de fotosensibilidade Alopécia		Erupção a fármaco com eosinofilia e

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
				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			
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 basais de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (22,2%), e $\geq 15\%$ (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 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 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 alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 1,69$ mmol/l - < 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 não significativamente diferente, estatisticamente, da do 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 nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinésia tardia e/ou outras síndromes extrapiramidais tardios.

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

⁸ Em 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.

¹¹Acontecimento 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 tiveram alterações adversas, clinicamente significativas no ganho de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou triglicéridos aumentaram com o tempo. Em doentes que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento de glucose média no sangue diminuiu após aproximadamente 6 meses.

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 acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver secção 4.4). Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes, foram perturbações na marcha e quedas. Foram frequentemente observados 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, foi notificado muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo um agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações

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 o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num

aumento dos níveis (>10%) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento $\geq 7\%$ do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (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 identificadas apenas em ensaios clínicos de curto prazo com doentes adolescentes. Um aumento de peso clinicamente significativo ($\geq 7\%$) parece ocorrer com maior frequência na população adolescente, comparando com adultos com exposições semelhantes. A magnitude do ganho de peso e a proporção dos doentes adolescentes que tiveram um aumento de peso clinicamente significativo foram superiores com a exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas) do que com a exposição 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 $< 1/10$)

<p>Doenças do metabolismo e da nutrição <i>Muito frequentes:</i> Aumento de peso¹³, elevação dos níveis dos triglicéridos¹⁴, aumento de apetite <i>Frequentes:</i> Aumento dos níveis de colesterol¹⁵</p>
<p>Doenças do sistema nervoso <i>Muito frequentes:</i> sedação (incluindo hipersónia, letargia, sonolência).</p>
<p>Doenças gastrointestinais <i>Frequentes:</i> Secura de boca.</p>
<p>Afeções hepáticas <i>Muito frequentes:</i> elevações das aminotransferases hepáticas (ALT e AST; ver secção 4.4).</p>
<p>Exames complementares de diagnóstico <i>Muito frequentes:</i> diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma¹⁶</p>

¹³ Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso $> 7\%$ do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%) e $\geq 15\%$ do peso corporal basal foi frequente (7,1 %) e $\geq 25\%$ foi frequente (2,5 %). Com uma 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 ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ 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 suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a 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 suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

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. Não se recomenda a indução do vômito. Para o tratamento da sobredosagem podem utilizar-se procedimentos padronizados (ex. lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado demonstrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

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: psicolépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC N05A H03.

Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimaníaco e estabilizador do humor que demonstra um perfil farmacológico alargado através de vários tipos 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 5HT, 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 5HT₂ do que para os recetores da dopamina D₂ e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ 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 o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalépsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos recetores 5-HT_{2A} do que dos dopamina D₂. Além disso, um estudo de Imagem por Tomografia Computadorizada de Emissão de Fótons por Feixe Único (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D₂ mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

Eficácia clínica

Em dois de dois ensaios controlados com placebo e dois de três ensaios comparativos, com mais de 2.900 doentes esquizofrénicos, apresentando, quer sintomas positivos como negativos, a olanzapina foi estatisticamente associada a melhorias significativamente maiores tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações esquizoaffectivas e relacionadas, que incluiu 1.481 doentes com diferentes graus de sintomas depressivos associados (linha de base média de 16,6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg), uma análise secundária prospetiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ($p=0,001$) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

Em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de distúrbio bipolar, a olanzapina demonstrou eficácia superior ao placebo e valproato semisódico (divalproato) na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. A olanzapina também demonstrou resultados de eficácia comparável ao haloperidol em termos de proporção de doentes em remissão sintomática de mania e depressão às 6 e às 12 semanas. Num estudo de coterapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (coterapêutica com lítio ou valproato) resultou em uma maior redução dos sintomas de mania do que em monoterapia com lítio ou valproato após 6 semanas.

Num estudo de 12 meses de prevenção de recorrências com doentes em episódio maníaco que obtiveram remissão com olanzapina e depois foram randomizados para olanzapina ou placebo, a olanzapina demonstrou superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar. A olanzapina também mostrou ter vantagem estatisticamente significativa sobre o placebo em termos de prevenção, quer das recorrências para a mania quer para a depressão.

Num segundo estudo de 12 meses de prevenção da recorrência do episódio maníaco, doentes que obtiveram remissão com a combinação de olanzapina e lítio e foram depois randomizados para olanzapina ou lítio isoladamente, a olanzapina foi estatisticamente não inferior ao lítio no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar (olanzapina 30%, lítio 38,3%, $p=0,055$).

Num estudo de coterapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a coterapêutica a longo prazo de olanzapina com lítio ou valproato não teve significado estatístico superior em relação ao lítio ou ao valproato isoladamente, no retardamento da recorrência bipolar, definida de acordo com os critérios sindrómicos (diagnósticos).

População pediátrica

Os dados de eficácia controlados em adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) estão limitados aos estudos de 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 foi utilizada em dose flexível, a partir de 2,5 mg/dia e aumentando até 20 mg/dia. Durante o tratamento com olanzapina, os adolescentes registaram um aumento de peso significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações no colesterol total em jejum, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina (ver secções 4.4 e 4.8) foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não existem 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 bem absorvida após administração oral, atingindo picos de concentração no plasma entre 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelos alimentos. A biodisponibilidade oral absoluta relativa à administração intravenosa não foi determinada.

Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à α_1 -glicoproteína ácida.

Biotransformação

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido, o qual não ultrapassa a barreira hematoencefálica. 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.

Eliminação

Após administração oral, a semivida média de eliminação terminal da olanzapina em indivíduos saudáveis variou na base da idade e do sexo.

Em indivíduos idosos (65 anos ou mais) saudáveis *versus* indivíduos não idosos, a semivida média de eliminação da olanzapina foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 h) e a depuração foi reduzida (17,5 *versus* 18,2 l/h). A variabilidade farmacocinética observada nos idosos está dentro do intervalo da observada nos não idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia, idade > 65 anos, as doses de 5 a 20 mg/dia não foram associadas com qualquer perfil característico de efeitos adversos.

Em indivíduos do sexo feminino *versus* indivíduos do sexo masculino, a semivida média de eliminação foi algo prolongada (36,7 *versus* 32,3 h) e a depuração foi reduzida (18,9 *versus* 27,3 l/h). Contudo, a olanzapina (5-20 mg) demonstrou um perfil de segurança comparável tanto nos doentes femininos (n=467) como nos masculinos (n=869).

Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência 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 radioativamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

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%).

Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semivida de eliminação média foi prolongada (38,6 *versus* 30,4 h) e a depuração foi reduzida (18,6 *versus* 27,7 l/h).

A depuração da olanzapina do plasma é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração e semivida da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

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

População pediátrica

Adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade): A farmacocinética da olanzapina é semelhante em adolescentes e adultos. Em estudos clínicos, a exposição média à olanzapina foi cerca de 27% maior nos adolescentes. Entre as diferenças demográficas de adolescentes e adultos incluem-se um menor peso corporal médio e menos adolescentes fumadores. Esses fatores contribuem possivelmente para a maior exposição observada nos adolescentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos neurolépticos potentes: hipoactividade, 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 diminuíram 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 neutropénia reversível, trombocitopénia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (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 adversos 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

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Hidroxipropilcelulose
Crospovidona
Celulose microcristalina
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

ZYPREXA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg comprimidos revestidos

Hipromelose

Mistura de cor branca (hipromelose, dióxido de titânio E171, macrogol, polissorbato 80)

Cera de carnaúba

Tinta comestível azul (shellac, macrogol, propilenoglicol, indigotina E132)

ZYPREXA 15 mg comprimidos revestidos

Hipromelose

Mistura de cor azul clara (dióxido de titânio E171, lactose mono-hidratada, hipromelose, triacetato de glicerilo e indigotina (E132)

Cera de carnaúba

ZYPREXA 20 mg comprimidos revestidos

Hipromelose

Mistura de cor rosa (dióxido de titânio E171, macrogol, lactose mono-hidratada, hipromelose e óxido de ferro vermelho sintético)

Cera de carnaúba

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

ZYPREXA 2,5 mg comprimidos revestidos

2 anos.

ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg comprimidos revestidos

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger o produto da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tiras de blisters de alumínio formadas a frio, em embalagens de 28, 35, 56, 70 ou 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/022/002	ZYPREXA - 2,5 mg - comprimidos revestidos - 28 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/019	ZYPREXA - 2,5 mg - comprimidos revestidos - 56 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/023	ZYPREXA - 2,5 mg - comprimidos revestidos - 35 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/029	ZYPREXA - 2,5 mg - comprimidos revestidos - 70 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/035	ZYPREXA - 2,5 mg - comprimidos revestidos - 98 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/004	ZYPREXA - 5 mg - comprimidos revestidos - 28 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/020	ZYPREXA - 5 mg - comprimidos revestidos - 56 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/024	ZYPREXA - 5 mg - comprimidos revestidos - 35 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/030	ZYPREXA - 5 mg - comprimidos revestidos - 70 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/036	ZYPREXA - 5 mg - comprimidos revestidos - 98 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/011	ZYPREXA - 7,5 mg - comprimidos revestidos - 28 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/006	ZYPREXA - 7,5 mg - comprimidos revestidos - 56 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/025	ZYPREXA - 7,5 mg - comprimidos revestidos - 35 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/031	ZYPREXA - 7,5 mg - comprimidos revestidos - 70 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/037	ZYPREXA - 7,5 mg - comprimidos revestidos - 98 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/009	ZYPREXA - 10 mg - comprimidos revestidos - 28 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/010	ZYPREXA - 10 mg - comprimidos revestidos - 56 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/026	ZYPREXA - 10 mg - comprimidos revestidos - 35 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/032	ZYPREXA - 10 mg - comprimidos revestidos - 70 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/038	ZYPREXA - 10 mg - comprimidos revestidos - 98 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/012	ZYPREXA - 15 mg - comprimidos revestidos - 28 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/021	ZYPREXA - 15 mg - comprimidos revestidos - 56 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/027	ZYPREXA - 15 mg - comprimidos revestidos - 35 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/033	ZYPREXA - 15 mg - comprimidos revestidos - 70 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/039	ZYPREXA - 15 mg - comprimidos revestidos - 98 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/014	ZYPREXA - 20 mg - comprimidos revestidos - 28 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/022	ZYPREXA - 20 mg - comprimidos revestidos - 56 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/028	ZYPREXA - 20 mg - comprimidos revestidos - 35 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/034	ZYPREXA - 20 mg - comprimidos revestidos - 70 comprimidos, por caixa.
EU/1/96/022/040	ZYPREXA - 20 mg - comprimidos revestidos - 98 comprimidos, por caixa.

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

Data da primeira autorização: 27 setembro 1996

Data da última renovação: 12 setembro 2006

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/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 10 mg pó para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 10 mg de olanzapina. Quando reconstituída cada ml da solução contém 5 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: cada frasco para injetáveis contém 50 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável
Pó liofilizado amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

ZYPREXA pó para solução injetável está indicado para o controlo rápido da agitação e das perturbações de comportamento em doentes com esquizofrenia ou episódio maníaco, quando a terapêutica oral é desaconselhada. Logo que seja clinicamente aconselhado, deve descontinuar-se o tratamento com ZYPREXA pó para solução injetável e iniciar-se o tratamento com olanzapina por via oral.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos

Administração por via intramuscular. Não administrar por via intravenosa ou subcutânea. ZYPREXA pó para solução injetável é para um tratamento de curto prazo, até um máximo de três dias consecutivos.

A dose máxima diária de olanzapina (incluindo todas as formulações de olanzapina) é 20 mg.

A dose inicial recomendada para a olanzapina injetável é de 10 mg, administrada como uma injeção única intramuscular. Tendo por base a situação clínica individual pode ser administrada uma dose mais baixa (5 mg ou 7,5 mg), a qual deve também ter em consideração os medicamentos já administrados quer como manutenção quer no tratamento agudo (ver secção 4.4). Uma segunda injeção, 5-10 mg pode ser administrada 2 horas após a primeira injeção com base na situação clínica individual. Não devem ser administradas mais do que três injeções em qualquer período de 24 horas e a dose máxima diária de 20 mg (incluindo todas as formulações) não deve ser excedida.

ZYPREXA pó para solução injetável deve ser reconstituído de acordo com as recomendações da secção 6.6.

Para informação adicional sobre a continuação do tratamento com olanzapina por via oral (5 a 20 mg por dia), veja o Resumo das Características do Medicamento de ZYPREXA comprimidos revestidos ou de ZYPREXA VELOTAB comprimidos orodispersíveis.

Populações especiais

Idosos

A dose inicial recomendada em doentes idosos (> 60 anos) é 2,5 – 5 mg. Dependendo da situação clínica individual (ver secção 4.4), uma segunda injeção, 2,5 – 5 mg, pode ser administrada 2 horas após a primeira injeção. Não devem ser administradas mais do que 3 injeções em qualquer período de 24 horas e a dose máxima diária de 20 mg (incluindo todas as formulações) não deve ser excedida.

Compromisso renal e/ou hepático

Uma dose inicial mais baixa (5 mg) deve ser considerada para estes doentes. Nos casos de insuficiência hepática moderada (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser 5 mg e apenas aumentada com precaução.

Fumadores

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para os não-fumadores relativamente aos fumadores. Fumar pode induzir o metabolismo da olanzapina. É recomendada a monitorização clínica e, se necessário, pode ser considerado um 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, condição de não-fumador) deverá considerar-se a diminuição da dose. A administração de injeções adicionais, quando indicado, deve ser moderada nestes doentes.

(Ver secções 4.5 e 5.2).

População pediátrica

Não existe experiência em crianças. ZYPREXA pó para solução injetável não é recomendado em crianças e adolescentes devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

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

A eficácia da olanzapina IM não foi estabelecida em doentes com agitação e perturbações de comportamento não relacionadas com a esquizofrenia ou com episódio maníaco.

Situações médicas instáveis

A olanzapina IM não deve ser administrada a doentes com situações médicas instáveis, tais como enfarte agudo do miocárdio, angina instável, hipotensão e/ou bradicardia grave, doença do nódulo sinusal ou após cirurgia cardíaca. Se não for possível esclarecer através da história clínica do doente estas condições médicas instáveis, devem ponderar-se os riscos e os benefícios da olanzapina IM relativamente a outros tratamentos alternativos.

Uso concomitante de benzodiazepinas e outros medicamentos

É necessário tomarem-se precauções especiais nos doentes que receberam tratamento com outros medicamentos com propriedades hemodinâmicas similares às da olanzapina intramuscular incluindo outros antipsicóticos (orais e/ou intramusculares) e benzodiazepinas (ver secção 4.5). Foi notificada muito raramente (<0,01%) uma associação temporal entre o tratamento com olanzapina por via IM e a ocorrência de hipotensão, bradicardia, depressão respiratória e morte, particularmente em doentes que receberam benzodiazepinas e/ou outros antipsicóticos (ver secção 4.8).

Não se recomenda a injeção simultânea de olanzapina intramuscular e de benzodiazepina por via parentérica, devido à possibilidade de sedação excessiva, depressão cardiorrespiratória e, em casos muito raros, morte (ver secções 4.5 e 6.2). Se o doente necessitar de tratamento com benzodiazepinas

por via parentérica, estas não devem ser administradas até que pelo menos uma hora tenha decorrido após a administração de olanzapina por via IM. Se o doente recebeu benzodiazepina por via parentérica, a administração de olanzapina por via IM apenas deve ser considerada após uma avaliação cuidadosa do estado clínico do doente, devendo o doente ser vigiado de perto no que diz respeito a sedação excessiva e depressão cardiorespiratória.

Hipotensão

É extremamente importante que doentes a receberem olanzapina por via intramuscular sejam monitorizados de perto relativamente à hipotensão incluindo hipotensão postural, bradiarritmia e/ou hipoventilação, particularmente nas primeiras 4 horas após a injeção e, se clinicamente indicado, deve manter-se uma monitorização apertada após este período. A pressão arterial, o pulso, a frequência respiratória e o nível de consciência devem ser observados regularmente e deve ser instituído tratamento medicamentoso se necessário. Após a injeção os doentes devem permanecer deitados se estiverem aturdidos ou sonolentos até que o exame médico indique que não têm hipotensão incluindo hipotensão postural, bradiarritmia e/ou hipoventilação.

A segurança e eficácia da olanzapina IM não foi avaliada em doentes com intoxicação alcoólica ou farmacológica (quer por fármacos prescritos quer por ilícitos) (ver secção 4.5).

Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

Não é recomendado o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e do 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 demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina 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 do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos 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 comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. 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 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 foi de 2,5 mg/dia e titulada até um máximo de 15 mg/dia, com base no critério do investigador.

Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SMN é uma situação clínica associada à medicação antipsicótica que pode ser fatal. Foram também referidos casos raros, notificados como SMN associados à olanzapina. 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 creatinina fosfoquinase, mioglobulinúria (rabdomiólise) e insuficiência 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 fármacos antipsicóticos, incluindo a olanzapina, deverão ser descontinuados.

Hiperglicemia e diabetes

Foi notificada pouco frequentemente hiperglicémia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes 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, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, 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 ZYPREXA, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem 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 dislipidémia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo ZYPREXA, 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 por via oral 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 paráliticos 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-existentes associadas a uma reserva funcional hepática limitada e em doentes que estejam a ser tratados com fármacos 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 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 sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

Intervalo QT

Em ensaios clínicos com administração oral, foram pouco frequentes (0,1% a 1%) prolongamentos

cl clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF] \geq 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. Durante os ensaios clínicos com ZYPREXA pó para solução injetável, a olanzapina não foi associada com o aumento persistente do intervalo QT absoluto ou dos intervalos QT corrigidos. Contudo, devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com fármacos conhecidos por aumentarem o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénita, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocaliémia ou hipomagnesiémia.

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 confirmada 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 venoso (TEV) (p.ex. imobilização dos doentes).

Atividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, 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 pouco frequentemente, 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.

Discinésia tardia

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

Hipotensão postural

A hipotensão postural não foi observada com frequência nos ensaios clínicos com olanzapina por via oral em idosos. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada 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.

Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Estudos de interação foram só efetuados em adultos

A olanzapina IM não foi estudada em doentes com intoxicação por fármacos ou álcool (ver a secção 4.4).

Devem tomar-se precauções nos doentes que consomem álcool ou que receberam medicamentos que podem induzir a hipotensão, bradicardia, depressão respiratória ou do sistema nervoso central (ver a secção 4.4)

Possibilidade de interação no seguimento de uma injeção intramuscular

Num estudo de dose única com olanzapina 5 mg por via intramuscular, administrada 1 hora antes de lorazepam 2 mg intramuscular (metabolizado por glucoronização), as farmacocinéticas de ambos os fármacos permaneceram inalteradas. Contudo, a combinação aumentou a sonolência observada com qualquer um dos fármacos isoladamente. A administração concomitante de olanzapina por via intramuscular e benzodiazepinas parentéricas não é recomendada (ver secções 4.4 e 6.2).

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, tais como ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

Diminuição da biodisponibilidade

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60% e deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois da 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 de a olanzapina interferir com outros medicamentos

A olanzapina pode antagonizar os efeitos dos agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos (ver secção 6.2).

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.

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.

Os 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 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 a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

Fertilidade

Os efeitos na fertilidade são desconhecidos (ver secção 5.3 para informação 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.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos, a sonolência foi um efeito indesejável frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) associado ao uso de olanzapina intramuscular.

Em relatos pós-comercialização foi notificada muito raramente uma associação temporal entre o tratamento com olanzapina IM e a ocorrência de casos de depressão respiratória, hipotensão ou bradicardia e morte, particularmente em doentes que receberam concomitantemente benzodiazepinas e/ou outros antipsicóticos ou que foram tratados com uma dose diária de olanzapina superior à recomendada (ver secções 4.4 e 4.5).

A tabela seguinte é baseada nos efeitos indesejáveis e nas investigações laboratoriais dos ensaios clínicos com ZYPREXA pó para solução injetável mas não com a olanzapina por via oral.

Cardiopatias <i>Frequentes</i> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): bradicardia com ou sem hipotensão ou síncope, taquicardia. <i>Pouco frequentes</i> : ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) : paragem sinusal.
Vasculopatias <i>Frequentes</i> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): hipotensão postural, hipotensão.
Doenças respiratórias <i>Pouco frequentes</i> ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): hipoventilação.
Perturbações gerais e alterações no local de administração <i>Frequentes</i> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): desconforto no local da injeção.

Os efeitos indesejáveis listados abaixo foram observados após administração da olanzapina por via oral e após libertação prolongada de uma injeção intramuscular, mas podem também ocorrer após administração de ZYPREXA pó para solução injetável.

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, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatísia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinésia, 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não puderam ser estimados 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				
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 dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) ¹²	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		fatores de risco para a ocorrência de convulsões ¹¹ . Distonia (incluindo movimento ocular) ¹¹ Discinésia tardia ¹¹ Amnésia ⁹ Disartria Gaguez ^{11,13} Síndrome das pernas inquietas ¹¹	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		Troboembolismo (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	
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, colestáticas ou mistas) ¹¹	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Exantema	Reação de fotosensibilidade Alopécia		Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise ¹¹	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
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			
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 basais de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal foi muito frequente (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 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 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 alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ($\geq 1,69$ mmol/l - < 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 não significativamente diferente estatisticamente da do placebo. Os doentes tratados com olanzapina tiveram uma menor incidência de parkinsonismo, acatísia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual pré-existente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinésia 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.

⁸ Em 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.

¹³ Acontecimentos adversos listados e observados após a administração de olanzapina oral e intramuscular de ação prolongada, que também podem ocorrer após a administração de olanzapina intramuscular de ação rápida.

Exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas)

A proporção de doentes que tiveram alterações adversas, clinicamente significativas no ganho de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou triglicéridos aumentaram com o tempo. Em doentes adultos que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento de glucose média no sangue diminuiu após aproximadamente 6 meses.

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 acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver secção 4.4). Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes foram perturbações na marcha e quedas. Foram frequentemente observados 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, foi notificado muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo um agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações.

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 o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num

aumento dos níveis (>10%) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento $\geq 7\%$ do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (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.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a 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 suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

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: psicolépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC N05A H03.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos recetores (K_i : < 100 nM) para a serotonina 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; 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 5HT, 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 5HT₂ do que para os recetores da dopamina D₂ e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ 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 o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos recetores 5HT_{2A} do que dos dopamina D₂. Além disso, um Estudo de Imagem por Tomografia Computadorizada de Emissão de Fotões por Feixe Único (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D₂ mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

Eficácia clínica

Em dois de dois ensaios controlados com placebo e dois de três ensaios comparativos com olanzapina por via oral, em mais de 2.900 doentes esquizofrénicos apresentando quer sintomas positivos como negativos, a olanzapina foi estatisticamente associada a melhorias significativamente maiores tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações esquizoafectivas e relacionadas, que incluiu 1.481 doentes com diferentes graus de sintomas depressivos associados (linha de base média de 16,6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg), uma análise secundária prospetiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa (p=0,001) a favor da olanzapina oral (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

Em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de distúrbio bipolar, a olanzapina oral demonstrou eficácia superior ao placebo e valproato semisódico (divalproato) na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. A olanzapina oral também demonstrou resultados de eficácia comparável ao haloperidol em termos de proporção de doentes em remissão sintomática de mania e depressão às 6 e às 12 semanas. Num estudo de coterapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina oral 10 mg (coterapêutica com lítio ou valproato) resultou em uma maior redução dos sintomas de mania do que em monoterapia com lítio ou valproato após 6 semanas.

Num estudo de 12 meses de prevenção de recorrências com doentes em episódio maníaco que obtiveram remissão com olanzapina e depois foram randomizados para olanzapina ou placebo, a olanzapina demonstrou superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar. A olanzapina também mostrou ter vantagem estatisticamente significativa sobre o placebo em termos de prevenção, quer das recorrências para a mania quer para a depressão.

Num segundo estudo de 12 meses de prevenção da recorrência do episódio maníaco, doentes que obtiveram remissão com a combinação de olanzapina e lítio e foram randomizados para olanzapina ou lítio isoladamente, a olanzapina foi estatisticamente não inferior ao lítio no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar (olanzapina 30%, lítio 38,3%, p=0,055).

Num estudo de coterapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a coterapêutica a longo prazo de olanzapina com lítio ou valproato não teve significado estatístico superior em relação ao lítio ou ao valproato isoladamente, no retardamento da recorrência bipolar, definida de acordo com os critérios sindromáticos (diagnósticos).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Num estudo de farmacocinética em voluntários saudáveis, uma dose de 5 mg de ZYPREXA pó para solução injetável produziu uma concentração máxima no plasma (C_{max}) aproximadamente 5 vezes

maior do que a observada com a mesma dose de olanzapina administrada por via oral. Após administração intramuscular, a (C_{max}) ocorre mais cedo comparativamente à administração oral (15 a 45 minutos *versus* 5 a 8 horas). Tal como a administração oral, a (C_{max}) e a área sob a curva após administração intramuscular são diretamente proporcionais à dose administrada. Para a mesma dose de olanzapina administrada intramuscularmente e oralmente, a área sob a curva, a semivida, a depuração e volume de distribuição são similares. Os perfis metabólicos após administração intramuscular e oral são similares.

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) que receberam olanzapina por via intramuscular, a semivida de eliminação média foi prolongada (38,6 *versus* 30,4 h) e a depuração foi reduzida (18,6 *versus* 27,7 l/h).

Dados adicionais de farmacocinética após administração de olanzapina por via oral são descritos abaixo.

Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à α_1 -glicoproteína ácida.

Biotransformação

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

Eliminação

Após administração oral, a semivida média de eliminação terminal da olanzapina em indivíduos saudáveis variou na base da idade e do sexo.

Em indivíduos idosos (65 anos ou mais) saudáveis *versus* indivíduos não idosos que tomaram olanzapina por via oral, a semivida média de eliminação da olanzapina foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 h) e a depuração foi reduzida (17,5 *versus* 18,2 l/h). A variabilidade farmacocinética observada nos idosos está dentro do intervalo da observada nos não idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia, idade \geq 65 anos, as doses de 5 a 20 mg/dia não foram associadas com qualquer perfil característico de efeitos adversos.

Em indivíduos do sexo feminino *versus* indivíduos do sexo masculino que tomaram olanzapina por via oral a semivida média de eliminação foi de qualquer modo prolongada (36,7 *versus* 32,3 h) e a depuração foi reduzida (18,9 *versus* 27,3 l/h). Contudo, a olanzapina (5-20 mg) demonstrou um perfil de segurança comparável tanto nos doentes femininos (n=467) como nos masculinos (n=869).

Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina $<$ 10 ml/min) *versus* indivíduos saudáveis que tomaram olanzapina por via oral, 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 metabolito.

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%).

Fumar

A depuração da olanzapina do plasma é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração e semivida da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

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

Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos antipsicóticos potentes: hipoactividade, 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 diminuíram 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 efeitos nos parâmetros hematológicos para cada espécie, 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 neutropénia reversível, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (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 adversos 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

Baseado nos resultados dos estudos orais em ratinhos e ratos, concluiu-se que a olanzapina não é carcinogénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Ácido tartárico, E334
Ácido clorídrico.
Hidróxido de sódio.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com qualquer outro medicamento, exceto os que são mencionados na secção 6.6.

A olanzapina injetável não deve ser misturada numa seringa com diazepam injetável dado ocorrer precipitação quando estes produtos se misturam.

O lorazepam injetável não deve ser utilizado para reconstituir a olanzapina injetável dado que esta combinação resulta num atraso no tempo de reconstituição.

Olanzapina injetável não deve ser misturada numa seringa com haloperidol injetável dado que o baixo pH resultante demonstrou degradar a olanzapina com o tempo.

6.3 Prazo de validade

Pó: 3 anos.
Solução (após reconstituição): 1 hora. Não congelar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Quanto às condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro de Tipo I de 5 ml.
Uma caixa contém 1 ou 10 frasco (s).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Reconstitua ZYPREXA unicamente com água para injetáveis usando técnicas de assepsia padronizadas para a reconstituição de produtos parentéricos. Não devem ser utilizadas outras soluções para a reconstituição (ver secção 6.2).

1. Retire 2,1 ml de água para injetáveis para uma seringa estéril. Injete num frasco de ZYPREXA.
2. Rode o frasco até que o conteúdo se tenha dissolvido por completo, dando uma solução de cor amarelada. O frasco contém 11,0 mg de olanzapina, tendo a solução 5 mg/ml (1 mg de olanzapina é retido no frasco e na seringa, permitindo dar 10 mg de olanzapina).

3. A tabela seguinte mostra os volumes de injeção para as diferentes dosagens de olanzapina:

Dosagem (mg)	Volume de injeção (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Administre a solução por via intramuscular. Não administre por via intravenosa ou subcutânea.
5. Deite fora a seringa e qualquer porção não utilizada da solução de acordo com os procedimentos clínicos habituais.
6. Utilize a solução imediatamente no prazo de 1 hora após reconstituição.

Os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas sólidas antes da administração.

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/1/96/022/016 - ZYPREXA – Pó para solução injetável. 1 frasco

EU/1/96/022/017 - ZYPREXA – Pó para solução injetável. 10 frascos

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

Data da primeira autorização: 27 setembro 1996

Data da última renovação: 12 setembro 2006

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(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

Comprimidos revestidos

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

Pó para solução injetável

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica

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 da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas 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).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 2,5 mg comprimidos revestidos
olanzapina

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

Cada comprimido revestido contém 2,5 mg de olanzapina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos
35 comprimidos revestidos
56 comprimidos revestidos
70 comprimidos revestidos
98 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger o produto da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO 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/1/96/022/002 28 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/023 35 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/019 56 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/029 70 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/035 98 comprimidos revestidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

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

ZYPREXA 2,5 mg

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 NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

ZYPREXA 2,5 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 2,5 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 5 mg comprimidos revestidos
olanzapina

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

Cada comprimido revestido contém 5 mg de olanzapina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos
35 comprimidos revestidos
56 comprimidos revestidos
70 comprimidos revestidos
98 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

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 e das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger o produto da luz e da humidade.

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

11. NOME E ENDEREÇO 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/1/96/022/004 28 comprimidos revestidos

EU/1/96/022/024 35 comprimidos revestidos

EU/1/96/022/020 56 comprimidos revestidos

EU/1/96/022/030 70 comprimidos revestidos

EU/1/96/022/036 98 comprimidos revestidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ZYPREXA 5 mg

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 NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

ZYPREXA 5 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS : FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 5 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 7,5 mg comprimidos revestidos
olanzapina

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

Cada comprimido revestido contém 7,5 mg de olanzapina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações ver folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos
35 comprimidos revestidos
56 comprimidos revestidos
70 comprimidos revestidos
98 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance e das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger o produto da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO 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/1/96/022/011 28 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/025 35 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/006 56 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/031 70 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/037 98 comprimidos revestidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

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

ZYPREXA 7,5 mg

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 NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

ZYPREXA 7,5 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 7,5 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 10 mg comprimidos revestidos
olanzapina

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

Cada comprimido revestido contém 10 mg de olanzapina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações ver folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos
35 comprimidos revestidos
56 comprimidos revestidos
70 comprimidos revestidos
98 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

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) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger o produto da luz e da humidade.

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

11. NOME E ENDEREÇO 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/1/96/022/009 28 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/026 35 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/010 56 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/032 70 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/038 98 comprimidos revestidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ZYPREXA 10 mg

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 NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

ZYPREXA 10 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 10 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 15 mg comprimidos revestidos
olanzapina

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

Cada comprimido revestido contém 15 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos
35 comprimidos revestidos
56 comprimidos revestidos
70 comprimidos revestidos
98 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger o produto da luz e da humidade.

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

11. NOME E ENDEREÇO 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/1/96/022/012 28 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/027 35 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/021 56 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/033 70 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/039 98 comprimidos revestidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ZYPREXA 15 mg

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 NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

ZYPREXA 15 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS : FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 15 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 20 mg comprimidos revestidos
olanzapina

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

Cada comprimido contém 20 mg de olanzapina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos
35 comprimidos revestidos
56 comprimidos revestidos
70 comprimidos revestidos
98 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger o produto da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO 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/1/96/022/014 28 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/028 35 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/022 56 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/034 70 comprimidos revestidos
EU/1/96/022/040 98 comprimidos revestidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

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

ZYPREXA 20 mg

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 NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

ZYPREXA 20 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS: FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 20 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE FRASCO DE PÓ

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYPREXA 10 mg pó para solução injetável,
olanzapina

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

Cada frasco contém 10 mg de olanzapina . Após reconstituição cada ml de solução contém 5 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose mono-hidratada, ácido tartárico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável. 1 frasco.
Pó para solução injetável. 10 frascos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular. Frasco para administração única. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

VAL
Utilizar a solução no prazo de 1 hora.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

Deitar fora a seringa e a solução não utilizada de modo apropriado.

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/1/96/022/016 Pó para solução injetável. 1 frasco
EU/1/96/022/017 Pó para solução injetável. 10 frascos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. 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**

FRASCO DO PÓ DE 10 mg

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

ZYPREXA 10 mg, olanzapina. Pó para solução injetável
Via IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL
Utilizar a solução no prazo de 1 hora.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg de olanzapina por frasco

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

ZYPREXA 2,5 mg, comprimidos revestidos
ZYPREXA 5 mg, comprimidos revestidos
ZYPREXA 7,5 mg, comprimidos revestidos
ZYPREXA 10 mg, comprimidos revestidos
ZYPREXA 15 mg, comprimidos revestidos
ZYPREXA 20 mg, comprimidos revestidos
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 seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver seção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é ZYPREXA e para que é utilizado

ZYPREXA contém como substância ativa olanzapina. ZYPREXA pertence a um grupo de medicamentos denominados antipsicóticos e é utilizado no tratamento das seguintes doenças:

- 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.
- Episódios maníacos, moderados a graves, uma doença com sintomas de excitação ou euforia.

ZYPREXA mostrou prevenir a recorrência destes sintomas em doentes com distúrbios bipolares, cujos episódios maníacos responderam ao tratamento com olanzapina.

2. O que precisa de saber antes de tomar ZYPREXA

Não tome ZYPREXA:

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ZYPREXA.

- não se recomenda o uso de ZYPREXA em doentes idosos com demência, dado que podem ocorrer efeitos secundários graves.

- fármacos deste tipo, podem causar movimentos alterados, principalmente da face ou da língua. Se isto acontecer após ter-lhe sido administrado ZYPREXA, fale com o seu médico.
- muito raramente, os fármacos deste tipo provocam uma combinação de febre, respiração ofegante, sudação, rigidez muscular e entorpecimento ou sonolência. No caso de isso acontecer, contacte o médico imediatamente.
- observou-se um aumento de peso em doentes a tomar ZYPREXA. Você e o seu médico devem verificar o seu peso com regularidade. Considere consultar um nutricionista ou pedir ajuda com um plano de dieta, se necessário.
- observaram-se elevados níveis de açúcar e de gordura no sangue (triglicéridos e colesterol) em doentes a tomar ZYPREXA. Antes de começar a tomar ZYPREXA e regularmente e 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 estes tipos de medicamentos têm sido associados com a formação de coágulos sanguíneos.

Caso sofra de algumas das doenças que se seguem, fale com o seu médico o mais rapidamente possível:

- Acidente vascular cerebral (AVC) ou “mini” AVC (sintomas temporários de AVC)
- Doença de Parkinson
- Problemas da próstata
- Bloqueio intestinal (Íleus Paralyticus)
- Doença do fígado ou rins
- Alterações sanguíneas
- Doença cardíaca
- 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 sofre de demência, o seu médico deverá ser informado por si ou pela pessoa que o acompanha, se alguma vez sofreu um AVC ou um “mini” AVC.

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

Crianças e adolescentes

ZYPREXA não é para ser tomado por doentes que tenham menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e ZYPREXA

Tome apenas outros medicamentos enquanto estiver a tomar ZYPREXA, se o seu médico lhe disser que pode fazê-lo. Pode sentir-se sonolento se tomar ZYPREXA com antidepressivos ou com medicamentos para a ansiedade ou para o ajudar a dormir (tranquilizantes).

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 está a tomar:

- medicamentos para a doença de Parkinson
- carbamazepina (um antiepiléptico e estabilizador do humor), fluvoxamina (um antidepressivo) ou ciprofloxacina (um antibiótico) - pode ser necessário alterar a sua dose de ZYPREXA.

ZYPREXA com álcool

Não tome qualquer bebida com álcool enquanto estiver a tomar ZYPREXA, visto que com álcool em simultâneo, pode 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. Não deve tomar este medicamento se estiver a amamentar, dado que pequenas quantidades de **ZYPREXA** podem passar para o leite materno.

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram **ZYPREXA** 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

Existe um risco de se sentir sonolento quando tomar **ZYPREXA**. Se isto se verificar, não conduza nem trabalhe com quaisquer ferramentas ou máquinas. Informe o seu médico.

ZYPREXA contém lactose

Se o seu médico lhe disser que você tem intolerância a alguns tipos de açúcar, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar ZYPREXA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico informá-lo-á da quantidade de comprimidos de **ZYPREXA** que deve tomar e durante quanto tempo os deve continuar a tomar. A dose diária de **ZYPREXA** é entre 5 mg e 20 mg. Consulte o seu médico se os seus sintomas voltarem, mas não pare de tomar **ZYPREXA** a não ser que o seu médico lhe diga que pode fazê-lo.

Deve tomar os seus comprimidos de **ZYPREXA** uma vez por dia, seguindo as indicações do seu médico. Tente tomar os seus comprimidos à mesma hora todos os dias. Não interessa se os toma com ou sem alimentos. Os comprimidos de **ZYPREXA** são para administração oral. Deve engolir os comprimidos de **ZYPREXA** inteiros com água.

Se tomar mais ZYPREXA do que deveria:

Os doentes que tomarem mais **ZYPREXA** do que deveriam podem ter os seguintes sintomas: batimentos rápidos do coração, agitação/agressividade, problemas na fala, movimentos involuntários (especialmente da face ou da língua) e redução do nível de consciência. Outros sintomas podem ser: confusão mental, convulsões (epilepsia), coma, uma combinação de febre, respiração rápida, suores, rigidez muscular e sedação ou sonolência, diminuição da frequência respiratória, aspiração, pressão arterial alta ou baixa, alterações anormais do ritmo cardíaco. Se tiver algum dos sintomas acima descrito, contacte o seu médico ou o hospital imediatamente. Mostre ao médico a sua embalagem de comprimidos.

Caso se tenha esquecido de tomar ZYPREXA:

Tome os comprimidos assim que se lembrar. Não tome duas doses num dia.

Se parar de tomar ZYPREXA

Não pare de tomar os seus comprimidos só porque se sente melhor. É importante que continue a tomar **ZYPREXA** durante o tempo que o seu médico lhe indicou.

Se parar abruptamente de tomar **ZYPREXA**, podem ocorrer sintomas como sudação, dificuldade em dormir, tremor, ansiedade ou náuseas e vômitos. O seu médico pode sugerir-lhe que vá diminuindo gradualmente a dose antes de parar.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Informe o seu médico imediatamente se tiver;

- Movimentos involuntários (um efeito indesejável frequente que pode afetar 1 em cada 10 pessoas) especialmente da face ou da língua;
- Coágulos de sangue nas veias, (um efeito indesejável 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.
- Uma combinação de febre, respiração acelerada, sudação, rigidez muscular e sonolência ou tonturas (a frequência deste efeito indesejável não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas) incluem aumento de peso; sonolência 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.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas) incluem alterações dos níveis de algumas células sanguíneas e gorduras em circulação e no início do tratamento, aumentos temporários das enzimas do fígado; aumento 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 (disquinésia); prisão de ventre; secura de boca; erupção cutânea a 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.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas) incluem hipersensibilidade (p.ex. inchaço da boca e da garganta, comichão, vermelhidão na pele); início ou agravamento da diabetes, ocasionalmente associado com cetoacidose (cetona 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; 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 e alterações mamárias em homens e mulheres, tais como produção anormal de leite ou crescimento anormal.

Efeitos secundários raros (podem afetar 1 em cada 1.000 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 dos olhos; doença muscular que se apresenta sob a forma de dores fortes inexplicáveis; ereção prolongada e/ou dolorosa.

Efeitos secundários muito raros incluem reações alérgicas graves, como reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (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, febre, vermelhidão da pele e problemas na marcha. Foram notificados alguns casos fatais neste grupo específico de doentes.

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar ZYPREXA

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

ZYPREXA deve ser conservado na sua embalagem de origem para ficar protegido da luz e da humidade.

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 ZYPREXA

- A substância ativa é a olanzapina. Cada comprimido revestido de ZYPREXA contém 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg de substância ativa. A dosagem exata está indicada na sua caixa de comprimidos de ZYPREXA.
- Os outros componentes são (núcleo do comprimido) lactose mono-hidratada, Hidroxipropilcelulose, crospovidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio e (revestimento do comprimido) hipromelose, dióxido de titânio (E171) e Cera de carnaúba.
- Além disso, os comprimidos das diferentes dosagens de ZYPREXA também contêm os seguintes componentes:

DOSAGEM

ZYPREXA comprimidos de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg

ZYPREXA comprimidos de 15 mg

ZYPREXA comprimidos de 20 mg

OUTROS COMPONENTES

(revestimento do comprimido) shellac, macrogol, propilenoglicol, polissorbato 80 e indigotina (E132), etanol anidro, álcool isopropílico, álcool butílico, hidróxido de amónio.

(revestimento do comprimido) triacetato de glicerilo e indigotina (E132).

revestimento do comprimido) macrogol e óxido de ferro vermelho sintético (E172)

Qual o aspeto de ZYPREXA e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos de ZYPREXA de 2,5 mg, são brancos, impressos com “LILLY” e um

código de identificação numérico”4112”

Os comprimidos revestidos de ZYPREXA de 5 mg, são brancos, impressos com “LILLY” e um código de identificação numérico”4115”

Os comprimidos revestidos de ZYPREXA de 7,5 mg são brancos, impressos com “LILLY” e um código de identificação numérico”4116”

Os comprimidos revestidos de ZYPREXA de 10 mg são brancos, impressos com “LILLY” e um código de identificação numérico”4117”

Os comprimidos revestidos de ZYPREXA de 15 mg são azuis.

Os comprimidos revestidos de ZYPREXA de 20 mg são rosados.

ZYPREXA está disponível em embalagens contendo 28, 35, 56, 70 ou 98 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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.

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/>.

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

ZYPREXA 10 mg pó para solução injetável 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.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Neste folheto:

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

1. O que é ZYPREXA e para que é utilizado

ZYPREXA contém como substância ativa olanzapina. ZYPREXA injetável pertence a um grupo de medicamentos denominados antipsicóticos, e é utilizado no tratamento de sintomas de agitação súbita e alterações do comportamento que podem ocorrer nas seguintes condições:

- 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.
- Mania, uma doença com sintomas de excitação ou euforia

ZYPREXA injetável é administrado quando é necessário um controlo rápido da inquietação e de alterações do comportamento e o tratamento com ZYPREXA comprimidos não é apropriado. O seu médico alterar-lhe-á o tratamento para ZYPREXA comprimidos logo que seja apropriado.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ZYPREXA

Não utilize ZYPREXA:

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

Advertências e precauções

- Informe o seu médico ou enfermeira, se sentir vertigens ou desmaiar após a injeção. Provavelmente necessitará de se deitar até se sentir melhor. O médico ou enfermeira pode também querer medir a pressão arterial e o pulso.
- Não se recomenda o uso de ZYPREXA em doentes idosos com demência, dado que podem ocorrer efeitos secundários graves.
- Fármacos deste tipo podem causar movimentos alterados, principalmente da face ou da língua.

Se isto acontecer após ter-lhe sido administrado ZYPREXA, fale com o seu médico.

- Muito raramente, os fármacos deste tipo provocam uma combinação de febre, respiração ofegante, sudação, rigidez muscular, entorpecimento/sonolência. No caso de isso acontecer, contacte o médico imediatamente. Não lhe serão dadas mais injeções.
- Observou-se um aumento de peso em doentes a tomar ZYPREXA. Você e o seu médico devem verificar o seu peso com regularidade. Considere consultar um nutricionista ou pedir ajuda com um plano de dieta, se necessário.
- Observaram-se elevados níveis de açúcar e de gordura no sangue (triglicéridos e colesterol) em doentes a tomar ZYPREXA. Antes de começar a tomar ZYPREXA 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. Não se recomenda o uso de ZYPREXA em doentes idosos com demência, dado que podem ocorrer efeitos secundários graves.
- Informe o seu médico se você ou alguém da sua família tiver história de coágulos no sangue, dado que este tipo de medicamentos tem sido associado com a formação de coágulos sanguíneos.

Caso sofra de algumas das doenças que se seguem, fale com o seu médico o mais rapidamente possível:

- Acidente vascular cerebral (AVC) ou “mini” AVC (sintomas temporários de AVC)
- Doença de Parkinson
- Problemas da próstata
- Congestão intestinal (Íleus Paraliticus)
- Doença do fígado ou rins
- Alterações sanguíneas
- Se tiver tido recentemente um ataque cardíaco, ou alguma doença de coração, incluindo doença do nódulo sinusal, 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 sofre de demência, o seu médico deverá ser informado por si ou pela pessoa que o acompanha, se alguma vez sofreu um AVC ou um “mini” AVC.

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

Crianças e adolescentes

ZYPREXA não é para ser tomado por doentes que tenham menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e ZYPREXA

A combinação de ZYPREXA com os seguintes medicamentos pode fazê-lo sentir-se sonolento: medicamentos para a ansiedade ou para o ajudar a dormir (tranquilizantes, incluindo benzodiazepinas), e antidepressivos. Tome apenas outros medicamentos enquanto estiver a tomar ZYPREXA, se o seu médico lhe disser que pode fazê-lo.

Se tomar uma injeção de ZYPREXA, não se recomenda tomar uma injeção de benzodiazepina ao mesmo tempo, dado que isto pode resultar em sonolência excessiva, pode ter efeitos graves no ritmo do seu coração ou na respiração, e, em casos muito raros, pode resultar em morte. Se o seu médico tiver que lhe administrar uma injeção de benzodiazepina, deve decorrer, pelo menos, um período de uma hora após a injeção de ZYPREXA e deverá ser observado de perto após lhe ter sido administrada a injeção de benzodiazepina.

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

ZYPREXA com álcool

Não tome qualquer bebida com álcool enquanto estiver a tomar ZYPREXA, visto que com álcool em simultâneo pode fazer com que se sinta sonolento.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não deve tomar este medicamento se estiver a amamentar, dado que pequenas quantidades de Zyprexa podem passar para o leite materno.

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram ZYPREXA no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, inquietação, 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

Existe um risco de sonolência quando tomar ZYPREXA. Se isto se verificar, não conduza nem trabalhe com quaisquer ferramentas ou máquinas. Informe o seu médico.

ZYPREXA contém Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

ZYPREXA contém Sódio

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

3. Como utilizar ZYPREXA

A informação sobre a reconstituição e administração encontra-se numa secção destacável no fim deste folheto.

O seu médico decidirá a quantidade de ZYPREXA que necessita e durante quanto tempo. A dose habitual é de 10 mg para primeira injeção, mas pode ser inferior. No espaço de 24 horas podem ser administrados até 20 mg. A dose para doentes com idade superior a 65 anos é de 2,5 mg ou 5 mg.

ZYPREXA apresenta-se como um pó. O seu médico ou enfermeiro irão transformá-lo numa solução. A injeção de ZYPREXA deve ser administrada por via intramuscular. A quantidade correta da solução ser-lhe-á injetada no músculo.

Se utilizar mais ZYPREXA do que deveria:

Os doentes aos quais foi administrado mais ZYPREXA do que deveriam podem ter os seguintes sintomas: batimentos rápidos do coração, inquietação/agressividade, problemas na fala, movimentos involuntários (especialmente da face ou da língua) e redução do nível de consciência. Outros sintomas podem incluir: confusão mental, 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 enfermeiro da sua preocupação.

Apenas são necessárias algumas doses de ZYPREXA injetável. O seu médico decidirá quando irá necessitar de uma dose de ZYPREXA injetável.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, ZYPREXA injetável pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente se tiver;

- Movimentos involuntários (um efeito indesejável frequente que pode afetar 1 em cada 10 pessoas) especialmente da face ou da língua;
- Coágulos de sangue nas veias, (um efeito indesejável 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.
- Uma combinação de febre, respiração acelerada, sudorese, rigidez muscular e sonolência ou tonturas (a frequência deste efeito indesejável não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas) com ZYPREXA injetável incluem ritmo cardíaco mais rápido ou mais lento; sonolência; diminuição da pressão arterial; desconforto no local da injeção.

Algumas pessoas podem sentir-se tontas ou desmaiar (com diminuição da frequência cardíaca) após a injeção, especialmente quando se levantam após estarem sentadas ou deitadas. Habitualmente estes sintomas são passageiros, mas no caso de não passarem, informe o seu médico ou enfermeiro.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas) incluem respiração mais lenta; ritmo cardíaco anormal, que pode ser grave.

Adicionalmente, os seguintes efeitos indesejáveis foram observados após os doentes terem tomado ZYPREXA por via oral.

Outros efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar mais do que 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 de açúcar no sangue e na urina; aumento dos níveis de ácido úrico e da creatinina fosfoquinase no sangue; aumento do apetite; tonturas; inquietação; tremor; movimentos musculares estranhos (disquinesia); prisão de ventre; secura de boca; erupção cutânea; falta de forças; cansaço extremo; 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 na 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 solar; 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; e alterações mamárias em homens e mulheres, tais como produção anormal de leite ou crescimento anormal.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar 1 em cada 1.000 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 da parte branca dos olhos; doença muscular apresentando-se sob a forma de dores 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, febre, vermelhidão da pele e problemas na marcha. Foram notificados alguns casos fatais neste grupo específico de doentes.

Em doentes com a doença de Parkinson, ZYPREXA 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 farmacêutico. 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 ZYPREXA

Manter os medicamentos fora da vista e do alcance e das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Não conservar acima de 25°C. Guarde o medicamento na embalagem de origem para o proteger da luz.

Após Zyprexa injetável se tornar numa solução, use no espaço de uma hora. Não congelar após a reconstituição.

Deite fora qualquer porção não utilizada.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ZYPREXA injetável

- A substância ativa é a olanzapina. Cada frasco contém 10 mg da substância ativa.
- Os outros componentes são a lactose mono-hidratada, ácido tartárico, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Qual o aspeto de ZYPREXA injetável e conteúdo da embalagem

Zyprexa apresenta-se como um pó amarelo dentro de um frasco. Um frasco de ZYPREXA contém 10 mg de olanzapina. O seu médico ou enfermeiro irão transformá-lo numa solução que lhe será administrada por injeção.

Zyprexa injetável está disponível em embalagens de 1 ou 10 frasco(s). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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.

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/>.

(Perfuração para permitir ao prestador de cuidados de saúde destacar a informação)

INSTRUÇÕES PARA OS PRESTADORES DE CUIDADOS DE SAÚDE

Reconstituição e administração de ZYPREXA

Reconstitua ZYPREXA pó para solução injetável apenas com água para injetáveis

ZYPREXA pó para solução injetável não pode ser misturado na seringa com qualquer outro medicamento comercialmente disponível devido a incompatibilidades. Ver exemplos abaixo.

Olanzapina injetável não deve ser misturada numa seringa com haloperidol injetável, dado que o resultante pH baixo demonstrou com o tempo degradar a olanzapina.

Olanzapina injetável não deve ser misturada numa seringa nem deve ser utilizada concomitantemente com benzodiazepinas.

Pó para solução injetável.

Reconstitua ZYPREXA pó para solução injetável usando técnicas de assepsia padronizadas para a reconstituição de produtos parentéricos.

1. Retire 2,1 ml de água para injetáveis para uma seringa estéril. Injete num frasco de ZYPREXA pó para solução injetável.
2. Rode o frasco até que o conteúdo se tenha dissolvido por completo, dando uma solução de cor amarelada. O frasco contém 11,0 mg de olanzapina, tendo a solução 5 mg/ml. Se retirar 2,0 ml da solução, 1 mg de olanzapina é retido no frasco e na seringa, permitindo assim dar 10 mg de olanzapina.
3. A tabela seguinte mostra os volumes de injeção para as diferentes dosagens de olanzapina:

Dosagem (mg)	Volume de injeção (ml)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Administre a solução por via intramuscular. Não administre por via intravenosa ou subcutânea.
5. Deite fora a seringa e qualquer porção não utilizada da solução de acordo com os procedimentos clínicos habituais.
6. Utilize a solução imediatamente no prazo de 1 hora após reconstituição. Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

Os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas sólidas antes da administração.